

File: JPAB

Dec 17, 1985

PUB-NO: JP360255797A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 60255797 A

TITLE: METHOD OF SELECTIVE DEPROTECTION OF PROTECTING GROUP OF ACETAL GROUP

PUBN-DATE: December 17, 1985

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

SHIBAZAKI, MASAKATSU

OGAWA, YUJI

COUNTRY

US-CL-CURRENT: 556/449

INT-CL (IPC): C07F 7/18; C07B 61/00; C07C 177/00; C07D 205/08

ABSTRACT:

PURPOSE: To deprotect selectively only a protecting group of acetal type, by heat-treating a compound containing a protecting group of acetal type and a protecting group of silyl ether type in the molecule.

CONSTITUTION: A compound (e.g., 1-tetrahydropyranloxy-10-t-butylidemethylsilyloxydecane, etc.) containing one or more protecting group of acetal type (e.g., tetrahydropyranyl group, etc.) and a protecting group of silyl ether type (e.g., t-butylidemethylsilyl group, etc. in the molecule is heated preferably in a solvent (e.g., toluene, etc.) at 100~250°C, to give a compound (e.g., 1-t-butylidemethylsilyloxy-10-decanol, etc.) wherein the protecting group of acetal type is selectively deprotected.

COPYRIGHT: (C)1985,JPO&Japio

File: DWPI

Dec 17, 1985

DERWENT-ACC-NO: 1986-033342

DERWENT-WEEK: 198605

COPYRIGHT 2004 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Protective group selective removal - by heating cpd. with acetal and silyl gps. to remove acetal gp.

PRIORITY-DATA: 1984JP-0108607 (May 30, 1984)

[Search Selected] [Search All] [Clear]

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
<input type="checkbox"/> <u>JP 60255797 A</u>	December 17, 1985		006	
<input type="checkbox"/> <u>JP 91004558 B</u>	January 23, 1991		000	

INT-CL (IPC): C07B 61/00; C07C 177/00; C07D 205/08; C07F 7/18

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 60255797A

BASIC-ABSTRACT:

Cpd. which has more than one kind of acetal type protective radical and silyl type protective radical in molecule is heated and acetal type protective radical is selectively removed.

Acetal type protective radical used is e.g. tetrahydropyranyl, 1-ethoxyethyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, benzyloxymethyl, t-butoxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trichloroethoxymethyl, bis(2-chloroethoxy)methyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 3-bromotetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 4-methoxy-tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1-methyl-1-methoxyethyl.

Silylether type protective radical is e.g. t-butyldimethylsilyl triethylsilyl, tribenzylsilyl, (triphenylmethyl) dimethylsilyl, t-butyldiphenylsilyl, methyldiisopropylsilyl, methyl-di-t-butylsilyl, triphenylsilyl, trimethylsilyl.

Heat treatment is necessary and pref. reaction temp. is 100-250 deg.C. This reaction is pref. in organic solvents e.g. benzene, toluene, xylene, hexane, acetonitrile, t-butyl alcohol, t-amyl alcohol.

USE - For protection of acetal radical.

⑨日本国特許庁 (JP)

⑩特許出願公開

⑪公開特許公報 (A) 昭60-255797

⑫Int.Cl.1 C 07 F 7/18 // C 07 B 61/00 C 07 C 177/00 C 07 D 205/08	試別記号 7118-4H 7188-4H 7419-4H 7242-4C	序内整理番号 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)	⑬公開 昭和60年(1985)12月17日
---	--	---------------------------------	-----------------------

⑭発明の名称 アセタール型保護基の選択的脱保護法

⑮特 類 昭59-108607

⑯出 願 昭59(1984)5月30日

⑰発明者 染崎 正勝 三鷹市下連雀2-11-2

⑱発明者 小川 裕司 相模原市南台1-9-1

⑲出願人 附団法人 相模中央化 東京都千代田区丸の内1丁目4番5号  
学研究所

明細書

1. 発明の名称

アセタール型保護基の選択的脱保護法

2. 専門請求の範囲

(1) 分子内に一種以上のアセタール型保護基及びシリルエーテル型保護基を持つ化合物を加熱処理することからなる、アセタール型保護基の選択的脱保護法。

(2) 100~250℃で加熱処理することからなる、専門請求の範囲(1)项に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はアセタール型保護基の選択的脱保護法に関する。更に詳しくは、本発明は分子内に一種以上のアセタール型保護基及びシリルエーテル型保護基を有する化合物を加熱処理することにより、アセタール型保護基のみを選択的に脱保護する方法に関する。アセタール型保護基は弱酸性~強酸性

という緩和な条件で脱保護が行なえ、プロスタグランジンや抗生素質の合成に水酸基等の保護基として使用されている。一方、近年シリルエーテル型保護基もシリルエーテルの生成が容易である点と脱保護が簡単であるという点でアセタール型保護基と同様プロスタグランジンや抗生素質の合成において水酸基等の保護基として多用されるに至っている。シリルエーテル型保護基も弱酸性~強酸性条件下で脱保護が出来る点でアセタール型保護基と同様の機能を有している。しかし、当然、両者が存在する場合は酸性条件下では選択的脱保護の目的は達成されない。しかしながら、1-ブチルジメチルシリル基の如きシリルエーテル型保護基はテトラヒドロビニル基の如きアセタール型保護基を残したままで、フッ素イオンによる選択的脱保護が行なえ、水酸基等の保護基としての有用性を示している。この点の反応性すなわち、1-ブチルジメチルシリル基を残したまでのテト

特開昭60-255797 (2)

タヒドロビラニル基の選択的脱保護が可能となると、合成化学上二つの保護基の組合せの幅が飛躍的に広がることが予想される。又、 $\alpha$ -ブチルジメチルシリル基の如きシリルニーチル型保護基の欠点として近傍にアルコキシドアニオン基が存在すると活性を阻害してしまうことが知られている (Y. Torisawa, M. Shibasaki and S. Ikegami, Tetrahedron Letters, 1855 (1979)).

このことは、プロスタグランジン合成において1位水酸基のみを都筋後脱保護で他の保護基を脱保護する場合、直鎖な問題となる。すなわち上記目的を達成するためには、1位水酸基はシリルニーチルで保護しておくことが必要であるが、ヨーリー法を用いるプロスタグランジン合成では、 $\alpha$ -頭導入時にシリル基の脱離が生じてしまい合成功率をはじめ大きく落としてしまった。これと逆に1位水酸基をテトラヒドロビラニル基の

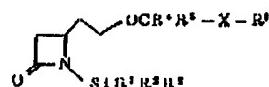
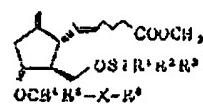
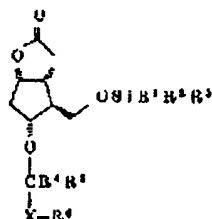
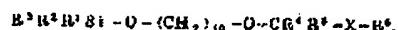
如きアセタール型保護基で保護しておくと上記の $\alpha$ -頭導入反応は定量的に進行する。斯様なことからシリルエーテル基在下でのアセタール型保護基の選択的脱保護が切望される所以である。

このような点を背景に最近アセタール型保護基を選択的に脱保護する方法が見出された (Yuji Ogawa and Masakatsu Shibasaki, Tetrahedron Letters, 25, 663 (1984))。しかしながら近年注目を集めているPUD<sub>2</sub>を合成する際にアルキルアルミニウムハライドで收率よくアセタール型保護基を脱保護することとは困難であった。

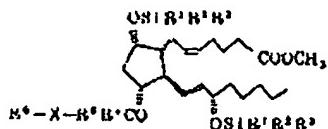
本発明者は更に汎用性のあるアセタール型保護基の選択的脱保護法を発発すべき検討した結果本発明を見出し完成した。

本発明のアセタール型保護基としては、例えばテトラヒドロビラニル基、1-エトキシニーチル基、メトキシメチル基、メチルテオメチル基、ベンジルオキシメチル基、 $\alpha$ -ブロキシメチル基、2-

メトキシエトキシメチル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル基、ビス(2-クロロエトキシ)メチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、3-ブロモテトラヒドロビラニル基、テトラヒドロオキシビラニル基、4-メトキシ- $\alpha$ -テラヒドロビラニル基、テトラヒドロフラニル基、1-メチル-1-メトキシエチル基等を例示でき、シリルニーチル保護基としては $\alpha$ -ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリベンジルシリル基、(トリフュニルメチル)ジメチルシリル基、 $\alpha$ -ブチルジフェニルシリル基、メチルジイソブチルシリル基、メチルジ- $\alpha$ -ブチルシリル基、トリフェニルシリル基、トリメチルシリル基等を例示すことができる。とりわけこれらの保護基を有する化合物としては例えば下記の化合物を挙げることができる。



特開昭60-255797 (3)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はアルキル基又はアリール基であり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素原子、アセチル基、R<sup>6</sup>はアルキル基であり、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は一体となりボリメチレン類を形成することもできる。Xは酸素原子又はイオウ原子である。)

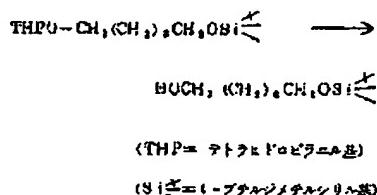
本発明の選択的脱離反応を行うには、加熱処理することが必要である。加熱処理温度は130～250℃の範囲が目的物が収率よく得られる点で好ましい。

本発明は溶媒中で行なうことが望ましくベンゼン、トルエン、キシレンの如き芳香族化水素、ヘキサン、アセトニトリル、1-ブタノール等

ル、1-アミルアルコール等を溶媒として好適に使用することができる。

以下、実施例及び参考例により本発明を更に詳細説明する。

実施例 1

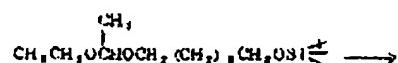


1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ブチルジメチルシリルオキシデカン(29.8g, 0.08mmol)をトルエン(0.5ml)に溶解し、封管中180℃で20時間加熱した。溶液を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/エーテル=2/1)により精製し、

1-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ブチノール(21.2g, 92%)を得た。

NMR δ(ppm): 3.40～3.70(4H), 1.10～1.65(17H), 0.90(9H,s), 0.05(6H,s).  
IR(neat): 3400, 2980, 2900, 1470, 1260, 1102, 840, 780cm<sup>-1</sup>.

実施例 2

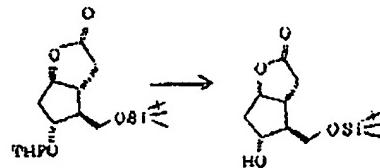


1-(1-エトキシ)-エトキシ-1-ブチルジメチルシリルオキシデカン(35.4g, 0.08mmol)をヘキサン(0.5ml)に溶解し、封管中180℃で20時間加熱した。溶液を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン/エーテル=1/1)で精製後、1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ブチノール(25.2g, 85%)を得た。

NMR δ(ppm): 3.40～3.70(4H), 1.10～1.65(17H), 0.90(9H,s), 0.05(6H,s).  
IR(neat): 3400, 2980, 2900, 1470, 1260, 1102, 840, 780cm<sup>-1</sup>.

実施例 3

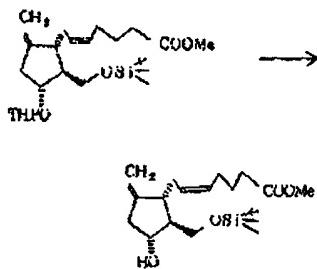


(2-オキサ-3-オキソ-6-エキソ-1-

## 実験例 4

ブチルジメタルシリルオキシメチル-7-エンド-  
-テトラヒドロビリュルオキシピクロ(3.3.0)  
オクタン) (10.8 mg, 0.30 mmol) をアセトニ  
トリル (0.5 mL) 気密瓶し、封管中 180°C で 20  
時間加熱した。溶液を留去後、残留物をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィーで精製し、[2-オ  
キサ-9-オキソ-6-エキソ-1-ブチルジメ  
タルシリルオキシメチル-7-エンド-ヒドロキ  
シビレクト(3.3.0)オクタン] (7.5.0 mg, 90  
%) を得た。

NMR δ (ppm) : 4.90 (1H, m), 4.15 (1H,  
ABq), 3.65 (2H, dd), 0.90  
(9H, s), 0.05 (6H, s),  
1H (neat) ; 3450, 2950, 2780,  
1790 cm<sup>-1</sup>.



2-(6-メトキシカルボニル-2-エノ-ヘキ  
セニル)-3-ニクソン-1-ブチルジメタルシリ  
ルオキシメチル-4-エンド-テトラヒドロビ  
リュルオキシ-1-シクロヘンチリゾン (18.9 mg  
0.04 mmol) を [ブチルアルコール (0.5 mL)]  
に溶解し、封管中 180°C で 20 時間加熱した。  
溶液を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー (ヘキサン/エーテル・1/1) で

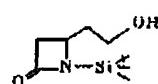
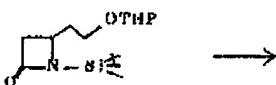
## 実験例 5

精製し 2-(6-メトキシカルボニル-2-エノ-  
ヘキセニル)-3-エキソ-1-ブチルジメタル  
シリルオキシメチル-4-エンド-ヒドロキシ-  
1-シクロヘンチリゾン (14.1 mg 9.2 %) を得  
た。

NMR δ (ppm) : 8.40 (2H), 4.60~4.95  
(2H), 3.30~4.20 (4H), 3.65  
(3H, s), 0.90 (9H, s), 0.10  
(6H, s),  
1H (neat) ; 3450, 2950, 2780, 1745,  
1790 (sh.) cm<sup>-1</sup>.

Mass m/z (%) ; 325 (23), 233 (32),  
201 (40), 183 (22), 159  
(27), 75 (100).  
M<sup>+</sup>-M<sub>2</sub> ; 325.1832 (M<sup>+</sup>-67).  
M<sup>+</sup>-67=C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Si=

325.1833.



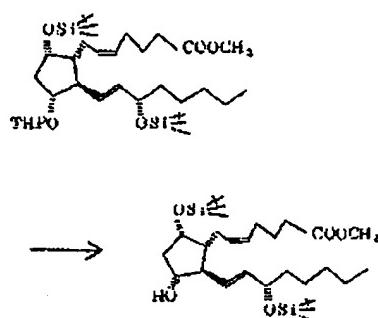
4-(2-ナトケヒドロビリュルオキシメチル)-  
-アセタジン-2-オン (26.4 mg, 0.084 mmol)  
を [ブチルアルコール (0.5 mL)] に溶解し、封  
管中 180°C で 20 時間加熱した。溶液を留去後、  
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(メチレンクロリド/アセトン=4/1) K より  
精製し、4-(2-ヒドロキシ-エチル)-アセ  
チジン-2-オン (13.8 mg, 71 %) を結晶性油

特開昭60-255797(6)

状物質として得た。

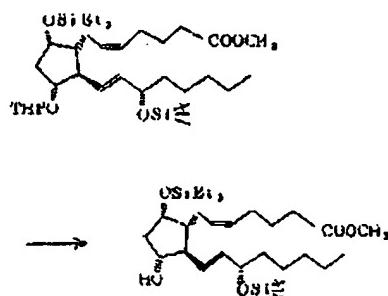
NMR δ (ppm) : 0.26 (t, 6H) 0.98 (t, 9H),  
1.80~2.20 (m, 2H), 2.69 (dd,  
J=15, 3Hz, 1H), 3.20 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 3.74 (t, J=7Hz,  
2H), 3.60~4.35 (m, 2H).  
IR (neat) : 3410, 1718cm⁻¹.

実験例 6



316 (13), 318 (34), 263  
(34), 241 (16), 215 (14),  
201 (10), 73 (100).  
HR-MS : 539.3593 (M<sup>+</sup>-57)  
M<sup>+</sup>-57 = C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>8</sub>·8H<sub>2</sub>O =  
589.3586  
(α)<sub>D</sub><sup>20</sup> : +16.5° (c=1.76 CHCl<sub>3</sub>)

実験例 7



9α, 15α-ジ-1-ブチルジメチルシリル  
オキシ-11β-デトラヒドロビラコルオキシブ  
ロスター-5-トランス-13-ジエン酸メ  
チルエステル (235mg, 0.346mmol) を無水トル  
エン (2.5ml) に溶解し、脱気後封管して190  
℃にて30時間加熱した。溶液を抽出し、シリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘ  
キサン/エーテル = 5/1)、9α, 15α-ジ-1-ブチル  
ジメチルシリルオキシ-11β-ヒドロキシブロスター-5-トラン  
ス-13-ジエン酸メチルエステル (135mg, 66%) をは  
ば無色液体状物質として得た。

NMR δ (ppm) : 5.20~5.70 (4H), 4.25  
(1H), 3.65~4.20 (1H), 3.65 (3H, s), 0.90 (2H).  
IR (neat) : 3600, 1750cm⁻¹.  
MS m/z (%) : 540 (26), 539 (36), 442  
(10), 408 (10), 407 (33),

9α-トリエチルシリルオキシ-11β-テト  
ラヒドロビラコルオキシ-15α-1-ブチルジ  
メチルシリルオキシブロスター-5-トラン  
ス-13-ジエン酸メチルエステル (200mg,  
0.294mmol) を無水トルエン (2.5l) に溶解し、  
脱気後封管して190℃にて28時間加熱した。  
溶液を抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラ  
フィーにより精製し (ヘキサン/エーテル = 5/1)  
9α-トリエチルシリルオキシ-11β-ヒドロ  
キシ-15α-1-ブチルジメチルシリルオキシ-  
ブロスター-5-ス-5-トランス-13-ジエン酸  
メチルエステル (423mg, 69%) をほぼ無色液  
体状物質として得た。

NMR δ (ppm) : 5.20~5.70 (4H), 4.25  
(1H), 3.65~4.15 (1H), 3.65  
(3H, s), 0.80~1.00 (2H),  
0.40~0.80 (6H).  
IR : 3305, 1747cm⁻¹.

荷蘭 60-255797(8)

MS m/z (%) ; 340 (13), 239 (80),  
407 (31), 316 (12), 315  
(35), 215 (15), 73 (100).

專輯出版人

財團法人 國際中文化學研究所

